

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

**C07D 211/18** (2007.10) **C07D 211/22** (2007.10)  
**C07D 211/52** (2007.10) **A61K 31/495** (2007.10)  
**A61P 25/00** (2007.10) **C07D 295/06** (2007.10)  
**C07D 295/14** (2007.10)

(22) Data de pedido: **2005.06.08**

(30) Prioridade(s): **2004.06.08 SE 0401464**  
**2004.06.08 US 577953 P**  
**2004.12.20 SE 0403142**  
**2004.12.20 US 637530 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2007.04.18**

(45) Data e BPI da concessão: **2010.06.02**  
**192/2010**

(73) Titular(es):

**NSAB, FILIAL AF NEUROSEARCH SWEDEN AB,**  
**SVERIGE**  
**C/O NEUROSEARCH A/S, PEDERSTRUPVEJ 93**  
**BALLERUP 2750** **DK**

(72) Inventor(es):

**CLAS SONESSON** **SE**  
**NICHOLAS WATERS** **SE**  
**LARS SWANSON** **SE**

(74) Mandatário:

**ÁLVARO ALBANO DUARTE CATANA**  
**AVENIDA MARQUÊS DE TOMAR, Nº 44, 6º 1069-229 LISBOA**  
**PT**

(54) Epígrafe: **NOVAS FENILPIPERIDINAS/PIPERAZINAS DISSUBSTITUÍDAS COMO  
MODULADORES DE NEUROTRANSMISSÃO DE DOPAMINA**

(57) Resumo:

## **Descrição**

NOVAS FENILPIPERIDINAS/PIPERAZINAS DISSUBSTITUÍDAS COMO MODULADORES DE NEUROTRANSMISSÃO DE DOPAMINA

### **Campo da invenção**

[0001] A presente invenção está relacionada com novos moduladores de neurotransmissão de dopamina e, mais especificamente, com os novos 4-(orto, meta dissustituídas fenil)-1-alkilpiperidinas, e composições farmacêuticas que incluem estes compostos.

### **Antecedentes da invenção**

[0002] A dopamina é um neurotransmissor no cérebro. Desde esta descoberta, feita na década de 1950, a função da dopamina no cérebro tem sido intensamente explorada. Até agora, está bem estabelecido que a dopamina é essencial em vários aspectos do cérebro incluindo nas funções motoras, cognitivas, sensoriais, emocionais e autónomas (por exemplo, a regulação do apetite, a temperatura corporal, etc.). Assim, a modulação da função dopaminérgica pode ser benéfica no tratamento de uma vasta gama de doenças que afectam as funções do cérebro. De facto, as drogas que agem, directa ou indirectamente nos receptores centrais da dopamina são geralmente utilizadas no tratamento de doenças neurológicas e psiquiátricas, como, por exemplo, a doença de Parkinson e a esquizofrenia. Contudo, os fármacos dopaminérgicos actualmente disponíveis podem ter graves efeitos secundários. Por exemplo, os antagonistas da dopamina são conhecidos por provocar efeitos secundários a nível motor (efeitos secundários extrapiramidais; EPS) e a nível mental (por exemplo, anedonia, disforia e diminuição cognitiva) e os agonistas dopaminérgicos são conhecidos por provocar disquinesia e

psicoses (Goodman e Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed./McGraw-Hill, USA. Capítulo 18, p 407 - 416, Capítulo 22, p 509-512, p 515-516). Uma abordagem adoptada por muitos investigadores para melhorar a eficácia e reduzir os efeitos secundários dos fármacos dopaminérgicos é desenvolver novos ligantes receptores de dopamina com selectividade em determinados subtipos de receptores de dopamina ou com selectividade regional. Outra classe de compostos que agem através dos sistemas de dopamina do cérebro são os estabilizadores dopaminérgicos, que mostraram ser úteis no tratamento de doenças neurológicas e psiquiátricas (A. Ekesbo, tese de doutoramento, Uppsala University, Suécia: Functional consequences of dopaminergic degeneration; clinical and experimental studies using a novel stabilizer of dopaminergic systems: Ekesbo et al, (-)-OSU6162 inhibits levodopa-induced dyskinesias in a monkey model of Parkinson's disease, *Neuroreport*, 8, 2567, 1997; Tedroff et al. Long-lasting improvement in motor function following (-)-OSU6162 in a patient with Huntington's disease. *Neurology*, 22;53:1605-6, 1999; Gefvert O. et al, (-)-OSU6162 induces a rapid onset of antipsychotic effect after a single dose. A double-blind placebo-controlled pilot study. *Scandinavian Society for Psychopharmacology, 41st Annual Meeting, Copenhagen Denmark Nordic Journal of Psychiatry* 54/2 93-94, Abril 2000; Carlsson et al, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 41, 237, 2001; Carlsson et al. *Current Medicinal Chemistry*, 11, 267, 2004).

**[0003]** Outro composto dopaminérgico, também denominado estabilizador do sistema dopamina-serotina ou agonista parcial do receptor DA D<sub>2</sub>, é o mais recentemente divulgado composto antipsicótico aripiprazole (Burris et al, *Pharm. Exp. Ther*, vol. 302, 381, 2002.). Além disso, os compostos

conhecidos como estabilizadores dopaminérgicos foram descritos em WO01/46145, WO01/46146, Pettersson et al. The development of ACR16. A new class of dopaminergic stabilizers. Society for Neuroscience 32nd Annual Meeting, Abstract 2002, Vol. 28 parte 1 1028, Orlando USA 2002 e Nyberg et al Efficacy and tolerability of the new dopamine stabiliser ACR16 a randomised placebo-controlled add-on study in patients with schizophrenia 12th BIENNIAL WINTER WORKSHOP ON SCHIZOPHRENIA, 7-13 de Fevereiro de 2004, Davos, Suíça.

**[0004]** Os efeitos farmacológicos típicos característicos dos estabilizadores dopaminérgicos, tal como descrito em WO01/46145, WO01/46146 e Pettersson et al. **2002** pode ser resumido como: **1)** Aumento de conversão da dopamina nas áreas terminais das projecções dopaminérgicas ascendentes do cérebro de mamíferos; **2)** Nenhum ou quase nenhum efeito comportamental em ratos de laboratório sem pré-tratamento; e **3)** Inibição dos efeitos comportamentais induzidos por compostos psicoestimulantes ou psicomiméticos no rato. Na presente invenção, isto é referido como um perfil estabilizador dopaminérgico.

**[0005]** Esta invenção está relacionada com o campo de tratamento de mamíferos que sofrem de distúrbios no SNC em que os sintomas podem ser afectados pelas funções dopaminérgicas, e em que o tratamento inclui a administração, aos referidos mamíferos, de uma quantidade de um novo tipo de composto, com um perfil estabilizador dopaminérgico.

## **Descrição do estado anterior**

**[0006]** Os compostos pertencentes à classe das piperidinas substituídas 4-fenyl-N-alkil foram relatados anteriormente. Entre estes compostos, alguns são inactivos no SNC, alguns apresentam perfis farmacológicos serotoninérgicos ou perfis mistos serotoninérgicos/dopaminérgicos enquanto alguns são agonistas de receptores de dopamina totais ou parciais com uma elevada afinidade para receptores de dopamina.

**[0007]** Costall et al. *European J. Pharm.* 31, 94, (1975) e Mewshaw et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8, 295, (1998) relatam compostos que são 4-fenilpiperazinas substituídas, a maioria sendo 2-, 3- ou 4-OH fenil substituídas e apresentando propriedades agonistas autoreceptoras DA. Fuller R. W. et al, *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* 218, 636, (1981) revelam piperazinas substituídas (p.ex. 1-(m-trifluorometilfenil)piperazina) que, de acordo com o relatado, agem como agonistas de serotonina e inibem a reabsorção de serotonina. Os efeitos comparativos sobre a concentração de ácido acético 5-hidroxiindole no cérebro de ratos através de 1-(p-clorofenol)-piperazina são divulgados por Fuller R. W. et al, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 29, 201, (1980). Fuller R. W. et al, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 17, 551, (1977) revela os efeitos comparativos acerca da concentração de ácido 3,4 dihidroxi-fenilacético no cérebro de ratos por 1-(p-clorofenol)-piperazina.

**[0008]** Boissier J. et al *Chem Abstr.* 61:10691c, revelam piperazinas dissustituídas. De acordo com o relatado, os compostos são adrenolíticos, anti-hipertensivos, potenciadores de barbitúricos e depressivos do sistema

nervoso

central.

**[0009]** Várias piperazinas substituídas de forma diferente foram publicadas como ligantes em receptores 5-HT<sub>1A</sub>, por exemplo Glennon R.A. et al J. Med. Chem., 31, 1968, (1988), Mokrosz, J. et al Arch. Pharm. (Weinheim) 328, 143-148 (1995) e van Steen B.J., J. Med. Chem., 36, 2751, (1993), Dukat M.-L., J. Med. Chem., 39, 4017, (1996).

**[0010]** GB2027703 revela fenilpiperazinas substituídas como agentes analgésicos e psicotrópicos. GB1560271 revela meta-trifluorometilfenil piperazinas para-substituídas e a respectiva utilização terapêutica no SNC e em doenças cardiovasculares. US4202898 revela fenilpiperazinas substituídas para o tratamento de ansiedade e depressão. US3326916 revela diferentes N-alkil substituídas 4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazinas para o tratamento de ansiedade e condições psiquiátricas relacionadas. W09811068 revela piperazinas substituídas como ligantes selectivos D<sub>4</sub> de dopamina para serem utilizadas no tratamento de ansiedade, depressão, esquizofrenia, ideias obsessivas, doença de Parkinson, disquinesia tardia, náuseas e doenças do tracto gastro-intestinal.

**[0011]** São conhecidos vários derivados da 4-fenilpiperidina. EP0369887 revela 4-(meta-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridinas substituídas para o tratamento de ansiedade. W000/03713 revela um método para o tratamento de esquizofrenia e outras disfunções do sistema de dopamina através da utilização de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridinas substituídas.

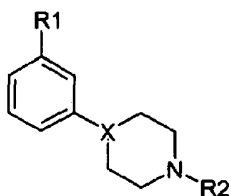
**[0012]** Glennon et al. (patente norte-americana 6,057,371)

reivindicam um método para o tratamento de doenças do SNC associada ao receptor do tipo sigma, que inclui a administração de arilaminas, incluindo arilpiperidinas, que são insubstituídas ou mono-substituídas no anel arila. Os compostos apresentam uma elevada afinidade de ligação em relação ao receptor do tipo sigma. WO 91/095954 declara que o termo "elevada afinidade" significa um composto que apresenta um IC<sub>50</sub> inferior a 100 nM no ensaio contra <sup>3</sup>H-DTG descrito em Weber et al. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 83: 8784-8788). Especificamente, WO 91/095954 revela composições relacionadas com *"the discovery that certain phenylalkyl-amine, aminotetraline, piperazine, piperidine and related derivatives have high binding to the sigma receptor and unexpectedly low binding for the PCP and DA receptors"* (consultar a página 11, linhas 33-36).

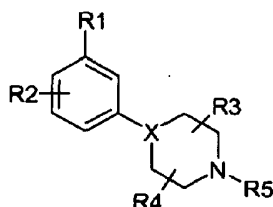
**[0013]** WO 91/095954 e WO 93/00313 defendem que os compostos têm uma elevada afinidade de ligação ao receptor do tipo sigma e não revelam que os compostos são farmacologicamente activos na ausência da afinidade com o receptor do tipo sigma. Além disso, estudos clínicos que investigam as propriedades dos ligantes do receptor do tipo sigma em pacientes esquizofrénicos não geraram provas de actividade antipsicótica, nem actividade em qualquer outra doença do SNC. Dois dos antagonistas selectivos do receptor do tipo sigma mais amplamente estudados, BW234U (Rimcazole) e BMY14802, falharam nos estudos clínicos em pacientes esquizofrénicos (Borison et al, 1991, Psychopharmacol Bull 27(2): 103-106; Gewirtz et al, 1994, Neuropsychopharmacology 10:37-40).

**[0014]** US4415736 revela 4-(2,3-dimetoxi-fenil)-1-metil-4-piperidinol (col. 9 linhas 18-19) como um intermediário da síntese.

[0015] Além disso, é sabido que os compostos com as fórmulas II (W001/46145) e III (W001/46146) possuem propriedades de estabilizadores dopaminérgicos.



Formula II



Formula III

Na Fórmula II;  
 X é, *inter alia*, CH, R<sub>1</sub> é seleccionado a partir do grupo que consiste em OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SOR<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, COR<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, CONHR<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> (provisio X é CH ou C) F, Cl, Br, I (em que R<sub>3</sub> é tal como especificado em baixo);  
 R<sub>2</sub> é seleccionado a partir do grupo que consiste em C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil, allil, CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, 3,3,3-trifluoropropil, 4,4,4-trifluorobutil ou -(CH<sub>2</sub>)-R<sub>4</sub> (em que R<sub>4</sub> é tal como especificado em baixo);  
 R<sub>3</sub> é seleccionado a partir do grupo que consiste em C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquil, CF<sub>3</sub> ou N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>;  
 R<sub>4</sub> é seleccionado a partir do grupo que consiste em C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquil, 2-tetrahidrofurano, 3-tetrahidrofurano.

[0016] Na Fórmula III;  
 X é, *inter alia*, CH, R<sub>1</sub> é seleccionado a partir do grupo que consiste em OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SOR<sub>7</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, COR<sub>7</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, CONHR<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br, I (em que R<sub>3</sub> é tal como especificado em baixo), 3-tiofene, 2-tiofene, 3-furano, 2-furano;  
 R<sub>2</sub> é seleccionado a partir do grupo que consiste em F, Cl, Br, I, CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>  
 R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> são, de forma independente, H ou C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil  
 R<sub>5</sub> é seleccionado a partir do grupo que consiste em C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

alquil, allyl,  $\text{CH}_2\text{SCH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ , 3,3,3-trifluoropropil, 4,4,4-trifluorobutil ou  $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_6$ ;  $\text{R}_6$  é seleccionado a partir do grupo que consiste em  $\text{C}_3-\text{C}_6$  cicloalquil, 2-tetrahidrofurano, 3-tetrahidrofurano.  $\text{R}_7$  é seleccionado a partir do grupo que consiste em  $\text{C}_1-\text{C}_3$  alquil,  $\text{CF}_3$  ou  $\text{N}(\text{R}_4)_2$

**[0017]** Contudo, W001/46145 (Fórmula II) apenas revela a mono-substituição do anel arila e não exemplifica a orto-substituição. W001/46146 não revela a dissubstituição 2,3 do anel arila e pode ser visto que padrões de substituição alternativos (p.ex. dissubstituição 3,4 em que a posição 4 é halogéneo) não são tão potentes como a dissubstituição 2,3 revelada na presente invenção.

### **Sumário da invenção**

**[0018]** O objecto da presente invenção é fornecer novos compostos farmacologicamente activos, especialmente úteis no tratamento de doenças do sistema nervoso central, tendo aumentado a potência enquanto estabilizadores dopaminérgicos.

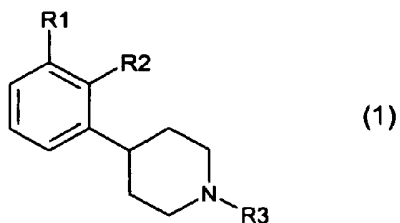
**[0019]** De acordo com a presente invenção, e com base em testes com ratos de laboratório, chegou-se à conclusão de que as substâncias agem preferencialmente nos sistemas dopaminérgicos do cérebro. Têm efeitos nos índices bioquímicos do cérebro com características típicas de antagonistas da dopamina. Contudo, de acordo com a invenção, as substâncias mostram nenhum ou quase nenhum efeito inibidor na locomoção espontânea ao longo de um amplo intervalo terapêutico. Além disso, de acordo com a invenção, as substâncias podem provocar uma leve activação

comportamental, em particular quando a actividade locomotora subjacente é baixa. Contudo, as substâncias da presente invenção inibem a activação comportamental provocada por psicoestimulantes e psicomiméticos.

### Descrição detalhada da invenção

[0020] A presente invenção está relacionada com novas 4-(orto, meta dissubstituídas fenil)-1- alquilpiperidinas na forma de base livre ou sais farmacologicamente aceitáveis das mesmas, bem como as composições farmacêuticas que contêm os ditos compostos.

[0021] Especificamente, a invenção está relacionada com um composto da formula 1:



em que:

R<sub>1</sub> é SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

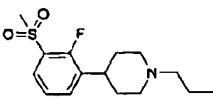
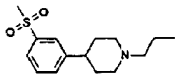
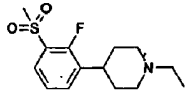
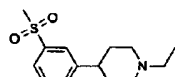
R<sub>2</sub> é F e

R<sub>3</sub> é n-propil ou etil; e os sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo.

[0022] A inclusão de dois substituintes no anel arila destes compostos - um na posição 2 e o outro na posição 3

- aumenta a sua potência na modulação da neurotransmissão da dopamina. O aumento sem precedentes na potência destes compostos dissustituídos 2,3 em comparação aos mono-sustituídos ou aos compostos dissustituídos 3,4, está ilustrado na **TABELA 1 e 4**.

**Tabela 1:** Valores ED<sub>50</sub> estimados acerca do aumento de DOPAC (ácido dihidroxifenilacético 3,4) no estriato das ratazanas após administração sistémica do composto de teste. Para obter os métodos e os cálculos estatísticos consultar os testes em anexo.

<b>Exemplos</b>	<b>ED<sub>50</sub> DOPAC*</b> <b>µmol/kg</b>	<b>Exemplos comparativos</b>	<b>ED<sub>50</sub> DOPAC*</b> <b>µmol/kg</b>
 <p><b>Example 1</b></p>	28 (25-32)	 <p><b>Example 6 of WO01/46145</b></p>	82 (71 - 102)
 <p><b>Example 2</b></p>	68 (48 - 86)	 <p><b>Example 12 of WO01/46145</b></p>	154 (121 -198)
* nas estimativas ED <sub>50</sub> , os efeitos máximos foram limitados a 350 - 400% de controlo.			

**[0023]** Um dos objectivos da presente invenção é fornecer novos compostos para utilização terapêutica e, mais precisamente, compostos para a modulação dos sistemas dopaminérgicos no cérebro dos mamíferos, incluindo o cérebro humano.

**[0024]** Outro objectivo da invenção é fornecer compostos com efeitos terapêuticos após a administração oral.

**[0025]** As estruturas preferidas são:

4-[2-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil]-1-propilpiperidina; e

1-etil-4-[2-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil]piperidina.

**[0026]** A estrutura preferida é  
1-etil-4-[2-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil]piperidina.

**[0027]** O volume dos substituintes dos compostos da Fórmula 1 é relevante. Em particular, foi descoberto que se o volume van der Waals calculado de  $R_2$  for superior a  $27 \text{ \AA}^3$ , então o volume van der Waals total de  $R_1$  e  $R_2$  ( $R_1 + R_2$ ) não deverá ser superior a  $70 \text{ \AA}^3$ . Um exemplo que se descobriu ser inactivo é: 4-[3-(metilsulfonyl)-2-(trifluorometil)fenil]-1-propilpiperidina, em que o volume total é  $71 \text{ \AA}^3$  e o volume para  $R_2$  é superior a 27.

**[0028]** A polaridade dos compostos da Fórmula 1 também provou ser relevante para a obtenção de compostos com elevada actividade. Em particular, foi descoberto que o valor do coeficiente de partição octanol/água calculado deverá ser superior a 0,6, de preferência superior a 0,9.

**[0029]** A invenção também está relacionada com a utilização de um composto da Fórmula 1 para a produção de uma composição farmacêutica para o tratamento de uma doença do sistema nervoso central e com a própria utilização das composições farmacêuticas. A presente invenção está relacionada com um método para o tratamento de doenças do sistema nervoso central ao administrar uma quantidade terapeuticamente activa de um composto, de

acordo com a Figura 1, a um mamífero, incluindo um ser humano, que sofra de tais doenças. A presente invenção também está relacionada com um método para o tratamento de qualquer doença aqui nomeada ao administrar uma quantidade terapêuticamente activa de um composto, de acordo com a Figura 1, a um mamífero, incluindo um ser humano, que sofra de tal doença.

**[0030]** De acordo com a presente invenção, os compostos possuem propriedades de modulação da dopamina e tanto estes compostos como as respectivas composições farmacêuticas são úteis para tratar numerosas doenças do sistema nervoso central, incluindo do foro psiquiátrico e neurológico. Também podem ser utilizados no tratamento da doença de Huntington e outros distúrbios do movimento, incluindo distúrbios do movimento causados por drogas. A síndrome das pernas inquietas e outras doenças relacionadas bem como a narcolepsia também podem ser tratadas com os compostos incluídos, de acordo com a invenção.

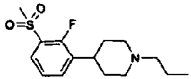
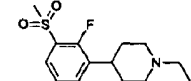
**[0031]** De acordo com a presente invenção, os compostos e as respectivas composições farmacêuticas podem ser utilizados para o tratamento da doença de Alzheimer ou doenças de demência relacionadas.

**[0032]** De acordo com a presente invenção, os compostos mostraram um perfil de estabilizador dopaminérgico com potência melhorada. Têm efeitos sobre os índices bioquímicos do cérebro com as características típicas dos antagonistas da dopamina, p. ex. a produção aumenta nas concentrações de metabolitos da dopamina.

**[0033]** Os compostos desta invenção mostram nenhum ou

quase nenhum efeito sobre a locomoção espontânea ao longo de um amplo intervalo terapêutico (**Tabela 2**).

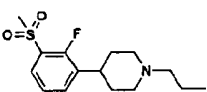
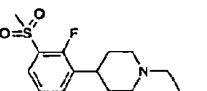
**Tabela 2.** Efeitos dos compostos da presente invenção sobre a actividade locomotora em ratos sem pré-tratamento. Os animais foram colocados nos medidores de mobilidade imediatamente após a administração da droga e a actividade locomotora foi registada durante 60 minutos (contagens/60 min  $\pm$  EPM).

	<b>Grupo de controlo</b>	<b>11 <math>\mu\text{mol/kg}</math></b>	<b>33 <math>\mu\text{mol/kg}</math></b>	<b>100 <math>\mu\text{mol/kg}</math></b>
 <p><b>Example 1</b></p>	7049 $\pm$ 1230	9500 $\pm$ 617	7371 $\pm$ 992	8103 $\pm$ 1047
 <p><b>Example 2</b></p>	8545 $\pm$ 1596	13113 $\pm$ 1795	12744 $\pm$ 1291	12530 $\pm$ 2577

[0034] Em alguns casos, em particular quando a actividade subjacente é baixa, estes podem provocar uma ligeira activação comportamental (**Tabela 3**). A activação comportamental é limitada, não atingindo os aumentos profundos registados na actividade provocados por agonistas dopaminérgicos directos ou indirectos.

**Tabela 3.** Efeitos dos compostos da presente invenção sobre a actividade locomotora em ratos sem a aplicação de drogas. Os animais foram colocados nos medidores de mobilidade imediatamente após a administração da droga e a actividade locomotora foi registada entre 30 e 60 minutos (contagens/30 min  $\pm$  EPM). Durante este período, os animais

habituarão-se ao seu ambiente e por isso a actividade locomotora é baixa no grupo de controlo.

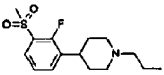
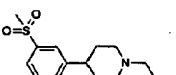
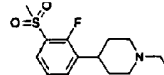
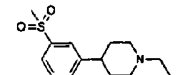
	Grupo de controlo	11 $\mu\text{mol/kg}$	33 $\mu\text{mol/kg}$	100 $\mu\text{mol/kg}$
 <b>Example 1</b>	241 $\pm$ 131	1708 $\pm$ 922	1337 $\pm$ 141 (P=0.001)	1365 $\pm$ 460 (P=0.057)
 <b>Example 2</b>	705 $\pm$ 581	2254 $\pm$ 804	2499 $\pm$ 766 (P=0.1)	2418 $\pm$ 703 (P=0.1)

[0035] Por outro lado, as substâncias preferidas reduzem o aumento na actividade induzida por agonistas directos ou indirectos, i.e. d-anfetamina e congéneres (**Tabela 4**).

[0036] Os compostos da invenção também se consideraram mais potentes que os exemplos comparativos de W001/145, W001/14 e US4,415,736 (que foram considerados inactivos).

**Tabela 4.** Efeitos dos compostos da presente invenção sobre a redução da hiper-locomoção provocada por anfetamina. Foram incluídos exemplos comparativos do estado anterior. Para obter os métodos e os cálculos estatísticos consultar os testes em anexo.

Exemplos	ED <sub>50</sub> $\mu\text{mol/kg}$	Exemplos comparativos	ED <sub>50</sub> $\mu\text{mol/kg}$

 <p><b>Example 1</b></p>	<p>16 (8.8-31)</p>	 <p><b>Example 6 of WO01/46145</b></p>	<p>52 (35-76)</p>
 <p><b>Example 2</b></p>	<p>28 (19 - 56)</p>	 <p><b>Example 12 of WO01/46145</b></p>	<p>86 (34 - 137)</p>

[0037] Assim, os compostos desta invenção mostram um perfil de estabilizador dopaminérgico (visto na **Tabela 1-4**) que melhorou a potência (visto na tabela **Tabela 1 e 4**). Dado o envolvimento da dopamina numa grande variedade de funções do SNC e as falhas clínicas dos fármacos actualmente disponíveis que actuam sobre os sistemas de dopamina, a nova classe de moduladores dopaminérgicos apresentados nesta invenção podem provar ser superiores aos compostos dopaminérgicos actualmente conhecidos no tratamento de várias doenças relacionadas com disfunções do SNC, tanto em termos de eficácia como de efeitos secundários.

[0038] Os compostos da presente invenção também mostraram uma elevada estabilidade metabólica nos microsomas do fígado dos ratos medidas como conversão aos 15 minutos (Exemplo 1: 3%, Exemplo 2: 1%) e elevada biodisponibilidade oral na ratazana, exemplificado pelo Exemplo 1 (cerca de 100%), Exemplo 2 (87%).

[0039] Assim, estes compostos são adequados para a preparação de fármacos de administração oral. Não existe qualquer norma no estado anterior sobre a forma de obter

compostos com o perfil de estabilizador da dopamina (Tabela 1 a Tabela 4) com potência melhorada sobre os sistemas de dopamina do cérebro.

### **Farmacologia**

**[0040]** Existem provas de que a neurotransmissão dopaminérgica no SNC é perturbada nas doenças psiquiátricas e neurológicas. Em muitos casos, como por exemplo na esquizofrenia, na doença de Parkinson, na doença de Huntington, na doença bipolar e na demência, as farmacoterapias baseadas no antagonismo ou agonismo dos receptores de dopamina são úteis, mas não ideais. Nos anos mais recentes, muitos esforços foram feitos para encontrar compostos novos e selectivos para os subtipos de receptores de dopamina (D1, D2, D3, D4, D5) com o objectivo de melhorar a eficácia e reduzir os efeitos secundários.

**[0041]** A presente invenção oferece outro princípio para novas terapêuticas baseadas em interacções com o sistema de dopamina. A invenção fornece compostos que têm como característica principal a estabilização dos efeitos sobre o sistema dopaminérgico do cérebro.

### **Descrição dos modelos de animais utilizados na invenção**

**[0042]** De acordo com a invenção, os compostos têm efeitos sobre a neuroquímica do cérebro semelhantes a antagonistas nos receptores de dopamina D2 (i.e. aumentos dependentes da dosagem do metabolito de dopamina DOPAC nas regiões cortical, estriatal e límbica do cérebro). De acordo com a

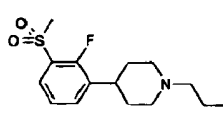
invenção, os compostos mostram nenhum ou quase nenhum efeito sobre a locomoção espontânea. Sob determinadas condições, os mesmos podem provocar a activação comportamental. A activação comportamental é limitada, não atingindo os aumentos profundos registados na actividade provocados por agonistas de receptores de dopamina directos ou indirectos. Contudo, as substâncias preferidas reduzem o aumento na actividade induzida pelo agonista indirecto d-anfetamina. O aumento na actividade após o tratamento com d-anfetamina é um modelo padrão de hiperdopaminergia **(Tabela 4)**. Neste modelo, a neurotransmissão dopaminérgica é aumentada pela administração sistémica de d-anfetamina a uma dosagem suficientemente elevada para produzir um grande aumento numa actividade locomotora. A capacidade de um composto para antagonizar esta hiperactividade reflecte as propriedades anti-dopaminérgicas, que fazem parte do perfil de estabilizador dopaminérgico. Além disso, hiperactividade provocada pelo antagonismo da d-anfetamina é amplamente utilizado como um ensaio padrão de actividade antipsicótica (ver Psychopharmacology 4th Generation of progress Capítulo 68, p 793-795).

**[0043]** Outro modelo de animal de actividade antipsicótica é baseado na administração do antagonista do receptor de glutamato MK-801. Antagonistas de glutamato (i.e. antagonistas de NMDA) podem provocar psicoses nas pessoas (consultar Psychopharmacology, 4th Generation of progress Capítulo 101, p. 1205 e 1207) e provocar aberrações de comportamento nos animais. Assim, a capacidade de um fármaco afectar os estados de esquizofrenia e de psicose pode ser medida utilizando modelos de comportamento baseados em estados hipoglutamatérgicos provocados no âmbito de uma experiência. Neste estudo, o antagonista de

NMDA MK-801 (0.7 mg/kg i.p.) foi utilizado para criar um estado hipoglutamatérgico em que os ratos apresentam um comportamento anormal, hiperactivo. Os compostos da presente invenção revertem a aberração comportamental provocada pelo MK-801 de acordo com a dosagem administrada (consultar a **Tabela 5**).

**[0044]** É sabido que os sistemas dopaminérgicos do cérebro interagem fortemente com outros sistemas de transmissão (ver Psychopharmacology, 4th Generation of progress, Capítulo 101, páginas 1208-1209). Tais interacções podem explicar os efeitos poderosos dos estabilizadores dopaminérgicos sobre as aberrações de comportamento provocados pelo antagonista de glutamato MK-801, apesar de estas aberrações não serem primariamente baseadas ou causadas por alterações na transmissão dopaminérgica.

**Tabela 5.** Efeitos dos compostos da presente invenção sobre a actividade locomotora em ratos pré-tratados com MK-801 (0,7 mg/kg i.p. 90 minutos antes do composto de teste). Os animais foram colocados nos medidores de mobilidade imediatamente após a administração do composto de teste e a actividade locomotora foi registada entre 30 e 60 minutos após a administração (contagens/30 min  $\pm$  EPM)

	<b>Grupo de controlo</b>	<b>MK-801 0,7 mg/kg i.p.</b>	<b>MK + exemplo 33 <math>\mu</math>mol/kg</b>
 <p><b>Example 1</b></p>	578 $\pm$ 510	51333 $\pm$ 2148	29636 $\pm$ 10019 (P=0,08)

## **Utilização terapêutica dos estabilizadores dopaminérgicos**

[0045] A invenção reivindicada fornece compostos que têm como característica principal a estabilização dos efeitos sobre o sistema dopaminérgico do cérebro. Estes compostos são úteis para o tratamento de doenças do SNC em que os sintomas podem ser afectados pelas funções dopaminérgicas. Como suporte para esta asserção, consulte as seguintes referências:

\* Para suporte da esquizofrenia e psicose, os candidatos referem Psychopharmacology 4th Generation of progress Capítulo 26, p. 295-301;

\* Doença de Parkinson's (Psychopharmacology 4th Generation of progress Capítulo 26, p 295, Capítulo 1479-1482);

\* Distúrbios de ansiedade (Psychopharmacology 4th Generation of progress Capítulo 21, p. 227 e 237, Capítulo 111, p. 1317-1318 e 1320);

\* Distúrbios de humor (Psychopharmacology 4th Generation of progress Capítulo 80, p. 921-928; e

\* Abuso de substâncias (Psychopharmacology 4th Generation of progress Capítulo 25, p. 283 e 292, Capítulo 66, p. 759-760, Capítulo 147, p. 1725 (consulte também Nisell et al., "Systemic Nicotine-Induced Dopamine Release in the Rat Nucleus Accumbens is Regulated by Nicotinic receptors in the Ventral Tegmental Area; Synapse (1994) 16: 36-44). Capítulo 149, p. 1745-1747 e 1751-1752). O abuso de drogas por humanos aumentam preferencialmente as concentrações sinápticas de dopamina no sistema mesolímbico de ratos que se movem livremente Di Chiara et al Proc Natl Acad Sci USA 85, 5274, 1988. Drug addiction as a disorder of associative learning. Role of nucleus accumbens

shell/extended amygdala dopamine Ann N.Y. Acad Sci 877, 461, 1999.

**[0046]** Tal como mostrado por estas referências, as condições reinvidicadas são reconhecidas no meio como doenças no âmbito da neurotransmissão dopaminérgica.

**[0047]** Além disso, a interacção farmacológica com a neurotransmissão dopaminérgica está amplamente reconhecida como útil no tratamento de vários distúrbios do SNC, que não estão geralmente reconhecidas como sendo directamente causados por danos na neurotransmissão dopaminérgica. Por exemplo, os sintomas da doença de Huntington e outros distúrbios do movimento podem ser tratados com agentes dopaminérgicos devido ao envolvimento da dopamina nas funções motoras (consultar *Psychopharmacology 4th Generation of progress*, Capítulo 26, p. 295-301). Do mesmo modo, é sabido que distúrbios cognitivos (consultar *Psychopharmacology 4th Generation of progress* Capítulo 25, p. 292, Capítulo 120, p. 1417 e 1420, Capítulo 123, p. 1447 e 1452 e 1455-1457), autismo (consultar *Psychopharmacology 4th Generation of progress* Capítulo 142, p. 1653 e 1661), distúrbio do défice de atenção e hiperactividade (consultar *Psychopharmacology 4th Generation of progress* Capítulo 141, p. 1643 e 1649-1650), distúrbios sexuais (consultar *Psychopharmacology 4th Generation of progress* Capítulo 65, p. 743-746 e Capítulo 22, p. 245 e 254) e distúrbios alimentares (consultar *Psychopharmacology 4th Generation of progress* Capítulo 137, p. 1600, Capítulo 138, p. 1609-1610 e 1612) podem ser tratados com agentes que interagem com a transmissão dopaminérgica. Assim, as referências acima mencionadas suportam os argumentos de que os compostos da invenção seriam úteis no tratamento de tais doenças.

## **Depressão**

**[0048]** Dopamina e norepinefrina são catecolaminas. A hipótese catecolamina da depressão foi formulada na década de 1960 (Schildkraut 1967). Existem provas do papel que a norepinefrina desempenha na depressão (Principles of Neuropsychopharmacology, 1997, Sinauer Associates Inc, USA. Capítulo 19, p838-9). Também existem provas de que a dopamina desempenha um papel na depressão (Principles of Neuropsychopharmacology, 1997, Sinauer Associates Inc, USA. Capítulo 19, p848). Foram relatadas anormalidades no córtex daqueles que sofriam de depressões graves ((Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress, 2002, American college of Neuropsychopharmacology, USA, Capítulo 73,p1054 e Capítulo 74, p1067)

**[0049]** Alguns anti-depressivos têm um efeito predominante sobre os níveis extracelulares de norepinefrina e dopamina em relação ao 5-HT no córtex, tal como medido pela microdiálise.

**[0050]** A característica comum de todas as classes clinicamente eficazes de antidepressivos é um aumento dos níveis de dopamina e norepinefrina no córtex (Tanda, Carboni et al. 1994; Millan, Lejeune et al. 2000). O antidepressivo clinicamente eficaz mirtazapine (remeron) mostrou aumentar predominantemente os níveis de norepinefrina e dopamina extracelular no córtex (consulte a Figura 1, Devoto, Flore et al. 2004). Dado os compostos da presente invenção elevarem os níveis de dopamina e norepinefrina no córtex, nós argumentamos que os mesmos funcionam como antidepressivos (consulte a Figura 2, Exemplo 2 da presente invenção).

### **Figura 1. Remeron 10mg/kg córtex s.c.**

[0051] Remeron é injectado (s.c.) na hora 0. Os valores registados no gráfico representam a percentagem do controlo em relação aos valores subjacentes. A microdiálise foi efectuada em ratos acordados e que se moviam livremente. Barras de erro=EPM

### **Figura 2. 50µmol/kg s.c. sumário pf. Aminas n do córtex:** **2.4**

[0051] Exemplo 2 é injectado (s.c.) na hora 0. Os valores registados no gráfico representam a percentagem do controlo em relação aos valores subjacentes. A microdiálise foi efectuada em ratos acordados e que se moviam livremente. Barras de erro=EPM

### **Referências:**

[0053]

Devoto, P., G. Flore, L. Pira, G. Longu e G. L. Gessa (2004). "Mirtazapine-induced corelease of dopamine and noradrenaline from noradrenergic neurons in the medial prefrontal and occipital cortex." Eur J Pharmacol 487(1-3): 105-11.

Millan, M. J., F. Lejeune e A. Gobert (2000). "Reciprocal autoreceptor and heteroreceptor control of serotonergic, dopaminergic and noradrenergic transmission in the frontal

cortex: relevance to the actions of antidepressant agents." J Psychopharmacol 14(2): 114-38.

Tanda, G., E. Carboni, R. Frau e G. Di Chiara (1994). "Increase of extracellular dopamine in the prefrontal cortex: a trait of drugs with antidepressant potential?" Psychopharmacology (Berl) 115(1-2): 285-8.

Schildkraut, J. J. (1967). "The catecholamine hypothesis of affective disorders. A review of supporting evidence." Int J Psychiatry 4(3): 203-17.

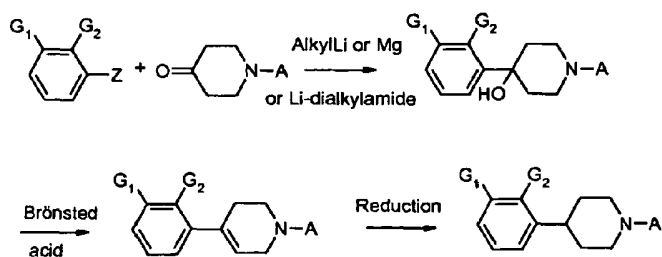
#### **MÉTODOS DE PREPARAÇÃO**

**[0054]** Os compostos da invenção podem ser preparados tal como definido em baixo nos esquemas 1-4. Contudo, a invenção não se limita a estes métodos. Os compostos também podem ser preparados tal como descrito para os compostos estruturalmente relacionados no estado anterior. As reacções podem ser executadas de acordo com os procedimentos padrão s<sup>1,2</sup> ou tal como descrito nos exemplos funcionais. Os materiais de arranque para os processos descritos na presente aplicação são conhecidos ou podem ser rapidamente preparados através dos métodos convencionais a partir de químicos comercialmente disponíveis.

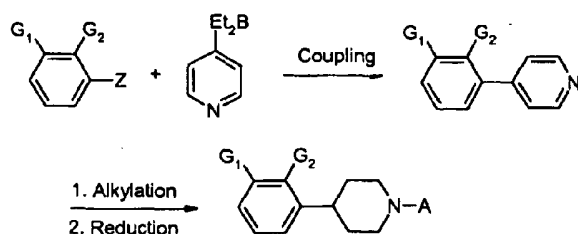
**[0055]** As pessoas versadas no meio irão apreciar que, para obter compostos da invenção de uma forma alternativa - e, em alguns casos, mais conveniente - os passos individuais do processo referidos acima possam ser efectuados numa ordem diferente e/ou as reacções individuais possam ser efectuadas num fase diferente de todo o procedimento (*i.e.* as transformações químicas podem

ser efectuadas através de diferentes intermediários em relação àqueles acima associados a uma determinada reacção).

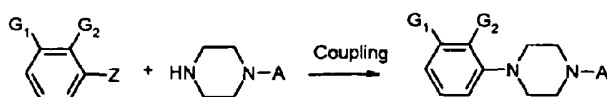
**Scheme 1**



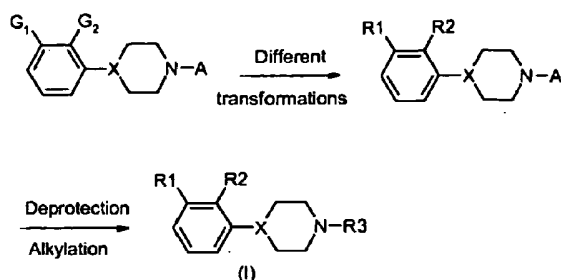
**Scheme 2**



**Scheme 3**



**Scheme 4**



[0056] Os substituentes no esquema 1-4 são os seguintes: Z é um grupo de saída, G1 é R1 ou um grupo que pode ser

transformado em R1, G2 é R2 ou um grupo que pode ser transformado em R2, A é alquil, hidrogéneo ou um grupo protector. X, R1, R2 e R3 são tal como definidos acima.

#### **Refs.**

#### **[0057]**

1. Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations Richard C. Larock, 22 October, 1999 Wiley-VCH, ISBN: 0471190314

2. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th Edition. Michael B. Smith, Jerry March, January 15, 2001 Wiley-Interscience, ISBN: 0471585890

**[0058]** O termo "paciente" aqui utilizado refere-se a um indivíduo com necessidades de tratamento de acordo com a invenção.

**[0059]** O termo "tratamento" aqui utilizado tem a ver tanto com o tratamento para curar ou aliviar uma doença ou uma condição como com o tratamento para prevenir o desenvolvimento de uma doença ou condição. O tratamento pode ser efectuado num estado agudo ou crónico.

**[0060]** Qualquer fórmula ou nome químico aqui mencionado destina-se a incluir todos os isómeros estéreo e ópticos e respectivos racémicos e misturas em qualquer rácio. Os diferentes isómeros podem ser obtidos através de métodos padrão bem conhecidos de pessoas versadas no meio, p.ex.

através de cromatografia ou cristalização fraccional. Por exemplo, as misturas cis/trans podem ser separadas em estereoisómeros individuais através da síntese estereoselectiva. Enantiómeros ou diastereoisómeros podem ser isolados através da separação das suas misturas, por exemplo através da cristalização fraccional, resolução ou HPLC. Em alternativa, a separação pode ocorrer através de derivatização com um reagente quiral. Os estereoisómeros podem ser feitos através da síntese estereoselectiva a partir de materiais de arranque estereoquimicamente puros sob condições que não causarão a perda da integridade estereoquímica. Todos os estereoisómeros estão incluídos no âmbito da invenção.

**[0061]** Os compostos da presente inovação podem ser isolados em qualquer nível de purismo através de métodos padrão e a purificação pode ser atingida através de meios convencionais conhecidos daqueles versados no meio, como a destilação, a recristalização e a cromatografia.

**[0062]** A presente invenção está relacionada com as composições farmacêuticas que incluem os compostos da presente invenção e a respectiva utilização no tratamento dos distúrbios do SNC. Tanto os ácidos orgânicos como inorgânicos podem ser aplicados de modo a formar sais de adição ácidos farmacêuticamente aceitáveis e não-tóxicos dos compostos de acordo com a invenção. Sais de adição ácidos adequados dos compostos da presente invenção incluem os sais formados com sais farmacêuticamente adequados como toluensulfonato, metanosulfonato, fumarato, hidrocloreto, hidrobromto, hidriodico, nitrato, acetato, lactato, citrato, ácido citrato, tartrato, bitartrato, alifático, alicíclico, aromático ou carboxilato heterocíclico, succinato, maleato, fumarato, gluconato,

glicolato, sacarato, ascorbato, acetato, propionato, benzoato, piruvato, pamoato [i.e., 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naptoato)], fosfato, ácido fosfato, sulfato ou bisulfato. Estes sais são prontamente preparados através de métodos conhecidos no meio. Também deve ser compreendido que os compostos da presente invenção podem existir em formas solventes e insolventes como, por exemplo, formas hidratadas.

**[0063]** A composição farmacêutica que inclui um composto de acordo com a invenção também pode incluir substâncias utilizadas para facilitar a produção da preparação farmacêutica ou a administração das preparações. Tais substâncias são bem conhecidas das pessoas versadas no meio e podem ser, por exemplo, adjuvantes farmacêuticamente aceitáveis, transportadores ou conservantes.

**[0064]** Na prática clínica, os compostos, de acordo com a presente invenção, serão por norma administrados via oral, rectal, nasal ou intravenosa, na forma de preparações farmacêuticas que incluem o ingrediente activo como uma base livre ou como um sal de adição ácido farmacêuticamente aceitável e não tóxico como o hidrocloreto, lactato, acetato ou o sal sulfamato, associado a um transportador farmacêuticamente aceitável. O transportador pode ser uma preparação sólida, semisólida ou líquida. Geralmente, a substância activa irá constituir entre 0,1 e 99% do peso da preparação, mais especificamente entre 0,5 e 20% do peso para preparações destinadas a injeção e entre 0,2 e 50% do peso para preparações adequadas a administração oral.

**[0065]** Para produzir preparações farmacêuticas que contêm

o composto de acordo com a invenção na forma de unidades de dosagem para aplicação oral, o composto seleccionado pode ser misturado com um excipiente sólido, p. ex. lactose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos como amido de batata, de milho ou amilopectina, derivados de celulose, um ligador como gelatina ou pirrolidina de polivinil e um lubrificante como estearato de magnésio, cálcio, estearato, polietileno glicol, ceras, parafina e semelhantes sendo depois transformados em comprimidos. Se forem necessários comprimidos revestidos, os núcleos (preparados da forma descrita acima) podem ser revestidos com uma solução concentrada de açúcar que pode conter, por exemplo, goma-arábica, gelatina, talco, dióxido de titânio e semelhantes. Em alternativa, o comprimido pode ser revestido com um polímero conhecido das pessoas versadas no meio, dissolvidos num solvente orgânico prontamente volátil ou numa mistura de solventes orgânicos. Podem ser adicionados corantes a estes revestimentos de modo a distinguir rapidamente entre os comprimidos que contêm substâncias activas diferentes ou diferentes quantidades do composto activo.

**[0066]** Para a preparação de cápsulas de gelatina moles, a substância activa pode ser misturada com, p.ex., um óleo vegetal ou polietileno glicol. As cápsulas de gelatina dura podem conter grânulos da substância activa utilizando os excipientes mencionados para os comprimidos, como por exemplo, lactose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos (p. ex. amido de batata, amido de milho ou amilopectina), derivados de celulose ou gelatina. Mesmo líquidos ou semi-líquidos da droga podem ser enchidos em cápsulas duras de gelatina.

[0067] Exemplos das formulações em comprimido e cápsula adequadas para administração oral são indicadas em baixo:

<b>Comprimido I</b>	<b>mg/comprimido</b>
Composto	100
Lactose Ph.Eur	182,75
Sódio croscarmelose	12,0
Pasta de amido de milho (5% w/v pasta)	2,25
Estearato de magnésio	3,0
<b>Comprimido II</b>	<b>mg/comprimido</b>
Composto	50
Lactose Ph.Eur	223,75
Sódio croscarmelose	6,0
Amido de milho	15,0
Polivinilpirrolidone (5% w/v pasta)	2,25
Estearato de magnésio	3,0
<b>Comprimido III</b>	<b>mg/comprimido</b>
Composto	1,0
Lactose Ph.Eur	93,25
Sódio croscarmelose	4,0
Pasta de amido de milho (5% w/v pasta)	0,75
Estearato de magnésio	1,0
<b>Cápsula</b>	<b>mg/cápsula</b>
Composto	10
Lactose Ph.Eur	488,5
Magnésio	1,5

[0068] Unidades de dosagem para a aplicação rectal podem ser soluções ou suspensões ou podem ser preparadas na forma de supositórios que comprimem a substância activa numa mistura com uma base gordurosa neutra ou cápsulas de gelatina rectais que comprimem a substância activa numa

mistura com óleo vegetal ou parafina. As preparações líquidas para aplicação oral podem ser na forma de xaropes ou suspensões, por exemplo, soluções que contêm desde cerca de 0,2% a cerca de 20% por peso da substância activa aqui descrita, sendo o balanço açúcar e mistura de etanol, água, glicerol e propileno glicol. Opcionalmente, tais preparações líquidas podem conter agentes de coloração, agentes de sabor, sacarina e carboximetilcelulose como agente espessante ou outros excipientes conhecidos da área.

**[0069]** As soluções para aplicação parental através de injeção podem ser preparadas numa solução aquosa de um sal farmacologicamente aceitável solúvel em água da substância activa, de preferência numa concentração de 0,5% a cerca de 10% do peso. Estas soluções também podem conter agentes de estabilização e/ou agentes de solução tampão e podem ser, de forma conveniente, fornecidas em ampolas de várias unidades de dosagem. A utilização e administração a um paciente em tratamento será intuitiva para qualquer um versado no meio.

**[0070]** Para uma administração intranasal ou administração por inalação, os compostos da presente invenção podem ser entregues na forma de solução, pó seco ou suspensão. A administração poderá ocorrer através de um recipiente de bomba de vaporização que é apertada ou bombeada pelo paciente ou através da apresentação de vaporização de aerosol a partir de um recipiente pressurizado ou um nebulizador, com a utilização de um propulsor, por exemplo, diclorodifluormetano, triclorofluormetano, diclorotetrafluoretano, dióxido de carbono ou outro gás adequado. Os compostos da invenção também podem ser

administrados através de um inalador de pó seco, tanto como um pó finamente dividido combinado com uma substância de transporte (p.ex. um sacarídeo) ou como microesfera. O inalador, a bomba de vaporização ou o vaporizador de aerosol pode ser de dosagem única ou múltipla. A dosagem pode ser controlada através de uma válvula que fornece uma quantidade medida do composto activo.

**[0071]** Os compostos da invenção também podem ser administrados numa formulação de libertação controlada. Os compostos são libertados à taxa necessária para manter uma actividade farmacológica constante durante um período determinado de tempo. Tais formas de dosagem proporcionam o fornecimento de uma droga ao corpo durante um período de tempo pré-determinado, mantendo assim níveis de droga no intervalo terapêutico durante períodos de tempo mais longos que as formulações convencionais não controladas. Os compostos também podem ser formulados em formulações de libertação controlada em que se pretende a libertação do composto activo. Por exemplo, a libertação do composto pode ser limitada a uma região específica do sistema digestivo através da sensibilidade ao pH da formulação. Tais formulações são bem conhecidas a pessoas versadas no meio.

**[0072]** Consoante a doença, o paciente a ser tratado e a via de administração, as composições podem ser administradas a doses variadas. A dosagem também dependerá da relação entre potência e capacidade de absorção e da frequência e via de administração. Tais doses podem ser administradas uma vez, duas vezes ou três vezes por dia. Os compostos desta invenção podem ser administrados a sujeitos em dosagens que variam entre 0,01 mg e 500 mg por kg do peso corporal por dia, apesar de necessariamente

ocorrerem variações consoante o peso, o sexo e as condições do sujeito em tratamento, do estado da doença a ser tratada e da via de administração escolhida. Contudo, um nível de dosagem que se encontre no intervalo de 0,1 mg a 10 mg por kg de peso corporal por dia, em dosagem única ou dividida, é preferencialmente aplicada a humanos para o tratamento de doenças. Em alternativa, o nível de dosagem é tal que é obtida uma concentração de soro entre 0,1 nM a 10 µM do composto.

**[0073]** A invenção continua a ser ilustrada nos exemplos em baixo, que apesar disso não se destinam a limitar de nenhuma forma o âmbito da invenção.

**Exemplo 1:**

**4-[2-FLUORO-3-(METILSULFONIL)FENIL]-1-PROPILPIPERIDINA**

**[0074]** Numa solução de 4-[2-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil]piperidina (0,4 g, 1,55 mmol) em acetonitrilo (40 ml) foi adicionado carbonato de potássio (0,3 g, 2,17 mmol) e 1-iodopropano (0,151 ml, 1,55 mmol) e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 15 h. A mistura foi arrefecida até atingir a temperatura ambiente e foi adicionada água (50 ml). O resíduo aquoso foi extraído com etilacetato (3x50 ml) e as fases orgânicas combinadas foram secas, concentradas e purificadas através de uma coluna cromatográfica rápida (etilacetato/metanol, 1:1) para se obter o composto titular (0,37 g, 79%). O amino foi convertido no sal ácido hidroclicórico e recristalizado a partir do etanol/éter dietil: M.p. 255-257°C. MS m/z (intensidade relativa, 70 eV) 299 (M+, 2), 271 (16), 270 (bp), 147 (9) 133 (10).

## **Exemplo 2:**

### **1-ETIL-4-[2-FLUORO-3-(METILSULFONIL)FENIL]-PIPERIDINA**

**[0075]** Preparação de acordo com o Exemplo 1: 4-[2-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil]-piperidina (0,185 g, 0,72 mmol), acetonitrilo (10 ml), carbonato de potássio (0,2 g, 1,44 mmol). 1-iodoetano (0,06 ml, 0,75 mmol). Produto: 0,15 g (73%). O amino foi convertido em vários sais diferentes e recristalizado a partir do etanol/éter dietil. Sal ácido hidrocloreto m.p. 273-275°C, sal ácido hidrobromico m.p. 267-268°C, sal ácido fumárico m.p. 204-206°C, sal ácido oxálico m.p. 163-165°C, sal sulfato m.p. 263-265°C, sal ácido maléico m.p. 112-113°C. MS m/z (intensidade relativa, 70 eV) 285 (M+, 12), 271 (15), 270 (bp), 147 (7) 133 (8).

## **Exemplo 2: (sintetizado através de outra via)**

### **1-ETIL-4-[2-FLUORO-3-(METILSULFONIL)FENIL]PIPERIDINA**

**[0076]** A mistura de 1-etil-4-[2-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina (5 g, 17,7 mmol), ácido fórmico (3,4 ml, 90 mmol) e paládio em carbono (1,1 g) em isopropanol (50 ml) foi batido num reactor parr durante 20 h. A mistura da reacção foi filtrada através de uma compressa de celite e o filtrado foi concentrado e evaporado até estar seco. Foi adicionado carbonato de sódio aquoso (10%, 200 ml) e a mistura foi extraída com etil acetato (3x100 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO<sub>4</sub>) e evaporadas até estarem secas. Uma coluna cromatográfica rápida (etilacetato/metanol, 1:1) deu origem ao composto titular (3,5 g, 70%). O amino foi convertido no sal ácido

hidroclórico e recristalizado a partir do etanol/éter dietil: M.p. 280,2°C. MS m/z (intensidade relativa, 70 eV) 285 (M+, 12), 270 (bp), 57 (19), 84 (15) 133 (9).

**Exemplo 64:**

**1-[3-(1-ETILPIPERIDINA-4-IL)-2-FLUOROFENIL]-2,2,2-TRIFLUOROETANONA**

[0077] Preparação de acordo com o Exemplo 1: 2,2,2-trifluoro-1-(2-fluoro-3-piperidina-4-ilfenil)etanona (0,70 g, 2,54 mmol), acetonitrilo (30 ml), carbonato de potássio (0,35 g) e 2-iodoetano (0,40 g, 2,54 mmol). Produto: 0,21 g (27%). O amino foi convertido no sal ácido fumárico e recristalizado a partir do etanol/éter dietil: M.p. 109-110°C. MS m/z (intensidade relativa, 70 eV) 303 (M+, 13), 302 (10), 289 (16), 288 (bp), 234 (7).

**Preparação 1:**

**4-[2-FLUORO-3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]-1-PROPILPIPERIDINA-4-OL**

[0078] Numa solução de 3-Bromo-2-fluorobenzotrifluoreto (9,0 g, 37 mmol) em tetrahydrofurano seco (100 ml), sob nitrogênio, foi adicionado, a conta-gotas, a -78 °C, n-butilítio (2,5 M em hexano, 16,2 ml, 40,5 mmol). A mistura foi mexida durante 1 hora e, após esse período, uma solução de 4-propil-1-piperidona (5,2 g, 37 mmol) em tetrahydrofurano seco (50 ml) foi adicionada a conta-gotas. A mistura resultante foi mexida a -78 °C durante 30 min e, em seguida, levada à temperatura ambiente. Foi adicionada água (100 ml) e a mistura foi extraída com etilacetato (3x100 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e evaporadas até estarem

secas. O resíduo oleoso foi purificado por uma coluna cromatográfica rápida (etilacetato/metanol, 1:1) para dar origem ao composto titular (8,0 g). MS m/z (intensidade relativa, 70 eV) 305 (M+, 5), 276 (bp), 258 (35), 191 (21), 185 (17),

#### **Preparação 2:**

#### **4-[2-FLUORO-3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]-1-PROPIL-1,2,3,6-TETRAHIDROPIRIDINA**

[0079] Uma solução de 4-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-propilpiperidina-4-ol (8,0 g, 26 mmol) em ácido trifluoroacético (80 ml) foi aquecido ao refluxo durante 20 h. A mistura foi deitada sobre gelo e foi basificada com 10 M de hidróxido de sódio. A mistura foi extraída com etilacetato (3x100 ml) e as fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e evaporadas até estarem secas. O resíduo foi purificado por uma coluna cromatográfica rápida (etilacetato/metanol, 1:1) para dar origem ao composto titular (5,6 g). MS m/z (intensidade relativa, 70 eV) 287 (M+, 22), 259 (16), 258 (bp), 177 (10), 147 (10).

#### **Preparação 18:**

#### **4-[2-FLUORO-3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]-1-PROPILPIPERIDINA**

[0080] Uma mistura de 4-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (5,0 g, 17,4 mmol), paládio em carbono (0,4 g) e ácido hidroclicórico (0,5 ml, conc) em metanol (30 ml) foi hidrogenada a 50 psi durante 15 h por baixo de hidrogéneo. A mistura de reacção foi filtrada através de uma compressa

de celite e o filtrado foi concentrado e evaporado até estar seco para dar origem a 4,7 g de produto bruto. A purificação através de uma coluna cromatográfica rápida (isooctana/etilacetato, 1:1) deu origem ao composto titular (2,57g, 51%). O amino foi convertido no sal ácido hidrolórico e recristalizado a partir do etanol/éter dietil: M.p. 258-260°C. MS m/z (intensidade relativa, 70 eV) 289 (M+, 4), 261 (16), 260 (bp), 177 (6) 70 (15).

### **Preparação 23:**

#### **1-BROMO-2-FLUORO-3-(METILTIO) BENZINA**

**[0078]** Numa solução de 1-Bromo-2-fluorobenzina (2,0 g, 11,4 mmol) em tetrahidrofurano seco (50 ml), sob nitrogéneo, foi adicionado lítio diisopropilamida a -78 °C (2,5 M em hexano, 6,28 ml, 15,4 mmol). A mistura foi mexida durante 5 minutos e, após esse período, foi adicionado dimetildisulfeto (0,92 ml, 15,4 mmol), continuando-se a mexer a mistura durante mais uma hora a -78 °C. A mistura de reacção foi trazida à temperatura ambiente e foi adicionado ácido sulfúrico aquoso (10%, 50 ml). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com etilacetato (3x100 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO<sub>4</sub>) e evaporadas até estarem secas para dar origem a um óleo. O resíduo foi purificado por uma coluna cromatográfica rápida (isooctana) para dar origem ao composto titular (1,26g). MS m/z (intensidade relativa, 70 eV) 222 (M+, bp), 220 (M+, 91), 189 (24), 187 (25), 126 (97).

### **Preparação 24:**

**TERT-BUTIL****4-[2-FLUORO-3-(METILTIO)-FENIL]-4-****HIDROXIPIPERIDINA-1-CARBOXILATO**

**[0078]** Numa solução de 1-bromo-2-fluoro-3-(metiltio)benzina (1,1 g, 4,95 mmol) em tetrahidrofurano seco (50 ml), sob nitrogéneo, foi adicionado, a conta-gotas, a -78 °C, n-butillítio (2,5 M em hexano, 2,1 ml, 5,2 mmol). A mistura foi mexida durante 30 minutos a -78 °C e depois levada a -20 °C durante 2 minutos e arrefecida novamente a -78 °C. À mistura resultante a -78 °C foi adicionada a conta-gotas uma solução de 4-Boc-1-piperidona (1,04 g, 5,2 mmol) em tetrahidrofurano seco (50 ml). A mistura foi mexida a -78 °C durante 10 min e, em seguida, levada à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi parada com cloreto de amónio aquoso saturado (100 ml) e extraído com etilacetato (3x100 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas, concentradas e purificadas através de uma coluna cromatográfica rápida (isooctana/etilacetato 2:1) para dar origem ao composto titular (1,25 g). MS m/z (intensidade relativa, 70 eV) 341 (M+, 11), 285 (24), 267(14), 196 (11), 57 (bp).

**Preparação 25:****4-[2-FLUORO-3-(METILTIO)FENIL]-1,2,3,6-TETRAHIDROPIRIDINA**

**[0083]** Preparação de acordo com a preparação 2: Tert-butil 4-[2-fluoro-3-(metiltio)-fenil]-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato (2,0 g, 5,86 mmol), ácido trifluoroacético (20 ml). Produto: 1,42 g. MS m/z (intensidade relativa, 70 eV) 223 (M+, bp), 222 (32), 147 (61), 146 (47), 133 (27).

**Preparação 26:**

**METIL 4-[2-FLUORO-3-(METILTIO)FENIL]-3,6-DIHIIDROPIRIDINA-1  
(2H)-CARBOXILATO**

[0084] Numa solução de 4-[2-fluoro-3-(metiltio)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina (1,35 g, 6,05 mmol) e trietil amina (1,2 ml, 7,2 mmol) em cloreto de metileno (20 ml) a 0 °C, foi adicionada a conta-gotas uma solução de metil cloroformato (0,49 g, 6,6 mmol) em cloreto de metileno (5 ml). A mistura foi mexida durante 15 m a 0 °C e durante 1 h a temperatura ambiente. A reacção foi parada com carbonato de sódio aquoso (10%, 50 ml), as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com cloreto de metileno (3 x 50 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e evaporadas até estarem secas para dar origem ao composto titular (0,95 g). MS m/z (intensidade relativa, 70 eV) 281 (M+, 65), 267 (16), 266(bp), 147 (27), 146 (25).

**Preparação 27:**

**METIL 4-[2-FLUORO-3-(METILSULFONIL)-FENIL]-3,6-DIHIIDROPIRIDINA-1 (2H)-CARBOXILATO**

[0085] Numa solução de metil 4-[2-fluoro-3-(metiltio)fenil]-3,6-dihidro-piridina-1(2H)-carboxilato (0,9 g, 3,2 mmol) em cloreto de metileno (50 ml) a 0 °C, foi adicionado m-ácido cloroperbenzóico (1,21 g, 7,0 mmol) em porções ao longo de um período de 30 min. A mistura foi mexida a 0 °C durante 1,5 h e, depois, mais uma hora a temperatura ambiente. Foi adicionado carbonato de sódio aquoso (10%, 100 ml) e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com cloreto de metileno (3x50 ml) e as

fases orgânicas combinadas foram lavadas com água salgada (50 ml), secas (MgSO<sub>4</sub>) e evaporadas até estarem secas para dar origem ao composto titular (1,24 g). MS m/z (intensidade relativa, 70 eV) 313 (M+, 47), 298 (bp), 254 (25), 147 (22), 146 (26).

#### **Preparação 28:**

#### **METIL 4-[2-FLUORO-3-(METILSULFONIL)-FENIL]PIPERIDINA-1-CARBOXILATO**

**[0086]** Preparação de acordo com a preparação 18: Metil 4-[2-fluoro-3-(metilsulfonil)-fenil]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (1,45 g, 4,6 mmol), paládio em carbono (0,2 g) e ácido hidrocloreto (0,5 ml, conc). Produto: 0,76 g. MS m/z (intensidade relativa, 70 eV) 315 (M+, 41), 256 (bp), 236 (54), 141 (43), 114 (50).

#### **Preparação 29:**

#### **4-[2-FLUORO-3-(METILSULFONIL)FENIL]-PIPERIDINA**

**[0087]** Numa solução de metil 4-[2-fluoro-3-(metilsulfonil)-fenil]piperidina-1-carboxilato (0,7 g, 2,2 mmol) em etanol (4 ml), foi adicionado ácido hidrocloreto (3 M, 10 ml) e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 24 h. O etanol foi evaporado e o resíduo aquoso foi basificado com hidróxido de sódio (5 M) e extraído com etilacetato (3x50 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água salgada (50 ml), secas (MgSO<sub>4</sub>) e evaporadas até estarem secas para dar origem ao composto titular (0,5 g, 91%). MS m/z (intensidade relativa, 70 eV) 257 (M+, 6), 237 (95), 208 (83), 173 (bp), 130 (69).

#### **Preparação de referência 64:**

#### **METIL 4-[2-FLUORO-3-(METILSULFONIL)FENIL]PIPERAZINA-1-CARBOXILATO**

**[0088]** A uma solução gelada de metil 4-[2-fluoro-3-(metiltio)fenil]piperazina-1-carboxilato (1,4 g, 4,9 mmol) em ácido sulfúrico (1 M, 10 ml) foi adicionado tungstato de sódio (0,016 g, 0,05 mmol) numa porção seguido pela adição a conta-gotas de hidroperóxido (30%, 1,25 ml, 12,2 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 55 °C e mexida durante 20 h. A mistura de reação foi trazida à temperatura ambiente e foi adicionado hidróxido de sódio aquoso (5 M, 50 ml). A fase aquosa foi extraída com etil acetato (2x50 ml). A fase orgânica combinada foi seca (MgSO<sub>4</sub>) e evaporada até estar seca para dar origem ao composto titular. Produto (1,1 g). MS m/z (intensidade relativa, 70 eV) 316 (M+, 58), 296 (30), 228(bp), 216 (38), 56 (71).

#### **Preparação 74:**

#### **1-ETIL-4-[2-FLUORO-3-(METILTIO)FENIL]PIPERIDINA-4-OL**

**[0089]** Preparação de acordo com a preparação 1 com a exceção que foi utilizado n-hexilítio em vez de n-butilítio: 1-bromo-2-fluoro-3-(metiltio)benzina (15 g, 67,8 mmol), tetrahidrofurano seco (70 ml), n-hexilítio (2,3 M em hexano, 31 ml, 71 mmol), 1-etilpiperidina-4-one (9,06 g, 71 mmol). Produto: 20,7 g. MS m/z (intensidade relativa, 70 eV) 269 (M+, 49), 254 (bp), 236 (36), 56 (31), 84 (23).

#### **Preparação 75:**

**1-ETIL-4-[2-FLUORO-3-(METILTIO)FENIL]-1,2,3,6-TETRAHIDROPIRIDINA**

**[0090]** Uma mistura de 1-etil-4-[2-fluoro-3-(metiltio)fenil]piperidina-4-ol (42 g, 156 mmol), ácido sulfúrico (conc, 8,5 ml) e tolueno (200 ml) foi aquecida num destilador Dean-Stark durante 20 h. A mistura foi arrefecida até atingir 70 °C, foi adicionada água (200 ml) e as fases foram separadas. A fase aquosa foi basificada com hidróxido de sódio aquoso (5 M) e extraída com etil acetato (2x50 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO<sub>4</sub>) e evaporadas até estarem secas para dar origem ao composto titular (22,6 g). MS m/z (intensidade relativa, 70 eV) 251 (M<sup>+</sup>, bp), 236 (85), 147 (65), 146 (45), 110 (44).

**Preparação 76:**

**1-ETIL-4-[2-FLUORO-3-(METILSULFONIL)FENIL]-1,2,3,6-TETRAHIDROPIRIDINA**

**[0091]** Preparação de acordo com a preparação 64: 1-etil-4-[2-fluoro-3-(metiltio)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina (22,5 g, 89,6 mmol), ácido sulfúrico (1 M, 180 ml), tungstato de sódio (0,296 g, 0,89 mmol), peróxido de hidrogénio (30%, 22,9 ml, 224 mmol). Uma coluna cromatográfica rápida (etilacetato/metanol, 1:1) deu origem ao composto titular (17,2 g). MS m/z (intensidade relativa, 70 eV) 283 (M<sup>+</sup>, 63), 268 (bp), 146 (51), 110 (87), 56 (59).

[0092] Os testes que se seguem foram utilizados para avaliação dos compostos de acordo com a invenção.

### **Teste in vivo: Comportamento**

[0093] A actividade comportamental foi medida através de oito monitores de actividade Digiscan (RXYZM (16) TAO, Omnitech Electronics, Columbus, OH, USA), ligados a um analisador Omnitech Digiscan e um computador da Apple Macintosh equipado com uma placa de interface digital (NB DIO-24, National Instruments, USA). Cada monitor de actividade consistiu numa moldura de metal quadrada (L x C=40cm x 40cm) equipada com sensores de feixes de imagens. Durante as medições da actividade comportamental, foi colocado um rato numa gaiola de acrílico transparente (LxCxA, 40x40x30 cm) que foi colocado no monitor de actividade. Cada monitor de actividade foi equipado com três filas de sensores infravermelhos, e cada linha consistia em 16 sensores. Duas filas foram colocadas ao longo da parte da frente e do lado do piso da gaiola, a um ângulo de 90°, e a terceira fila foi colocada 10 cm acima do piso para medir a actividade vertical. Os sensores foram colocados com 2,5 cm de distância. Cada monitor de actividade foi encaixado numa caixa com condições de som e luz idênticas e que continha uma luz doméstica fraca e uma ventoinha.

[0094] O software do computador foi criado utilizando uma programação orientada para o objecto (LabVIEW®, National Instruments, Austin, TX, USA).

[0095] Os dados comportamentais de cada monitor de actividade, representando a posição (centro de gravidade horizontal e actividade vertical) do animal em cada

momento, foram registados a uma frequência de amostragem de 25 Hz e recolhidos utilizando uma aplicação personalizada LABView™. Os dados de cada sessão de gravação foram guardados e analisados com respeito à distância viajada. Cada sessão de gravação comportamental durou 60 min, tendo início aprox. 4 min após a injeção com o composto de teste. Foram aplicados procedimentos de gravação comportamental semelhantes a ratos que não foram pré-tratados com drogas e a ratos que foram pré-tratados com drogas. Os ratos pré-tratados com d-anfetamina receberam uma dose de 1,5 mg/kg i.p.. 10 min antes da sessão de gravação no monitor de actividade. Os ratos pré-tratados com MK-801 receberam uma dose de 0,7 mg/kg i.p.. 90 min antes da sessão de gravação no monitor de actividade. Os resultados são apresentados em contagens/60 minutos ou em contagens/30 minutos, em unidades de comprimento arbitrárias. As comparações estatísticas foram executadas utilizando o t-teste dos estudantes em relação ao grupo de controlo. Nos animais pré-tratados com MK-801 ou anfetamina, as comparações estatísticas foram efectuadas em relação aos controlos de MK801 ou d-anfetamina, respectivamente.

**[0096]** Os valores  $ED_{50}$  para a redução da hiper-locomção induzida pela anfetamina são calculados através do ajuste da curva. Para a maioria dos compostos, a avaliação é baseada em 16 animais pré-tratados com anfetamina ao longo do intervalo terapêutico 0, 11, 33 e 100  $\mu\text{mol/kg}$  s.c., numa única experiência, com doses complementares em experiências separadas. Os cálculos são baseados na distância durante os últimos 45 minutos de uma hora de medição. As distâncias são normalizadas para o controlo da anfetamina e ajustadas pela menor minimização quadrada à função " $\text{End} - (\text{End} - \text{Control}) / (1 + (\text{dose} / ED_{50})^{\text{slope}})$ ". Os quatro

parâmetros são ajustados com as restrições:  $ED_{50} > 0$ ,  $0.5 < \text{Slope} < 3$ ,  $\text{End} > 0\%$  do controlo. De modo a estimar os níveis de confiança para os parâmetros, o ajuste é repetido 100 vezes com um peso quadrado distribuído de forma uniforme mas arbitrária (0 para 1) para cada valor de medição. Os intervalos  $ED_{50}$  apresentados cobrem 95% destes valores.

### **Teste in vivo: Neuroquímica**

**[0097]** Após as sessões de actividade comportamental, os ratos foram decapitados e os seus cérebros foram rapidamente retirados e colocados num prato de petri gelado. O cérebro límbico anterior, o estriato, o córtex cerebral e as partes hemisféricas restantes de cada rato foram dissecados e congelados. Cada parte do cérebro foi de seguida analisada com respeito ao seu conteúdo de monoaminas e os respectivos metabolitos.

**[0098]** As substâncias de transmissão de monoamina (NA (noradrenalina), DA (dopamina), 5-HT (serotonina)) bem como os respectivos metabolitos de amino (NM (normetanefrina), 3-MT (3-metoxitiramina)) e ácido (DOPAC (3,4-ácido dihidroxifenilacético), 5-HIAA (5-ácido hidroxindolacético), HVA (ácido homovanílico)) estão quantificados nos homogenados do tecido cerebral através de separações HPLC e detecção electroquímica.

**[0099]** O método analítico baseia-se em duas separações cromatográficas dedicadas para aminas ou ácidos. Os dois sistemas cromatográficos partilham um injector automático comum com uma válvula de 10 portas e duas espirais de amostras para uma injeção simultânea em ambos os sistemas. Ambos os sistemas estão equipados com uma coluna

de fase reversa (Luna C18(2), dp 3  $\mu$ m, 50\*2mm i.d., Phenomenex) e a detecção electroquímica é atingida a dois potenciais em eléctrodos de carbono em vidro (MF-1000, Bioanalytical Systems, Inc.). O efluente da coluna é passado através de uma ligação em T para a célula de detecção ou para uma grande saída. Isto é atingido por duas válvulas solenóides, que bloqueiam os resíduos ou a saída do detector. Ao impedir a frente cromatográfica de atingir o detector são conseguidas melhores condições de detecção. A fase móvel aquosa (0,4 ml/min) para o sistema ácido contém ácido cítrico 14 mM, citrato de sódio 10 mM, MeOH 15% (v/v) e EDTA 0,1 mM. Os potenciais de detecção relativos à referência Ag/AgCl são 0,45 e 0,60V. A fase móvel aquosa do emparelhamento de iões (0,5 ml/min) para o sistema de amins contém ácido cítrico 5 mM, citrato de sódio 10 mM, MeOH 9% (v/v), MeCN 10,5% v/v), ácido decano sulfónico 0,45 mM e EDTA 0,1 mM. Os potenciais de detecção relativos à referência Ag/AgCl são 0,45 e 0,65V.

**[0100]** Os valores  $ED_{50}$  para o aumento de DOPAC no estriato são calculados através do ajuste da curva. Para a maioria dos compostos, a avaliação é baseada em 20 animais ao longo do intervalo terapêutico 0, 3,7, 11, 33 e 100  $\mu$ mol/kg s.c. numa única experiência. Os níveis DOPAC são normalizados para o controlo e ajustados pela menor minimização quadrada à função "End-(End-Control)/(1+(dose/ $ED_{50}$ )<sup>Slope</sup>)". Os quatro parâmetros são ajustados com as restrições:  $ED_{50}>0$ ,  $0,5<Slope<3$ ,  $350<End<400$  ou  $End=200\%$  de controlo (consultar a tabela 1). De modo a estimar os níveis de confiança para os parâmetros, o ajuste é repetido 100 vezes com um peso quadrado distribuído de forma uniforme mas arbitrária (0 para 1) para cada valor de medição. Os intervalos  $ED_{50}$  apresentados cobrem 95% destes valores.

## **Teste in vivo: Biodisponibilidade oral**

**[0101]** As experiências são executadas 24 horas após a implantação dos cateteres arteriais e venosos. O composto de teste é administrado de forma oral a 12,5 µmol/kg ou de forma intravenosa a 5 µmol/kg utilizando os cateteres venosos, n=3 por grupo. As amostras de sangue arterial são retiradas durante seis horas aos 0, 3, 9, 27, 60, 120, 180, 240, 300 e 360 minutos após a administração do composto de teste. A biodisponibilidade oral foi calculada como o rácio da AUC (área sob curva) obtido após a administração oral sobre a AUC obtida após a administração intravenosa para cada rato. O parâmetro AUC foi calculado de acordo com o seguinte:

AUC: a área por baixo da concentração de plasma contra a curva temporal desde a hora zero até à última concentração medida (Clast), calculada pelo método trapezoidal log/linear.

**[0102]** Os níveis de composto de teste são medidos através de cromatografia líquida-espectrometria de massa (LC-MS) (Hewlett-Packard 1100MSD Series). O módulo LC-MS inclui um sistema de bomba quaternário, um desgaseificador a vácuo, um sistema automático com termóstato, um compartimento de coluna com termóstato, um detector com sistema de díodos e uma câmara de pulverização API-ES. O processamento de dados foi efectuado com um sistema HP ChemStation rev.A.06.03. Definição dos instrumentos:modo MSD:

Polaridade seleccionada de controlo dos iões (SIM) MSD:

Temp gás positiva: Gás secante a 350°C: Gás nebulizador a 13,0 I/min: Voltagem capilar a 50 psig: Voltagem do fragmentador de 5000 V: Coluna analítica de 70 V: Zorbax

eclipse XDB-C8 (4.6\*150 mm, 5 µm) a 20°C. A fase móvel era de ácido acético (0,03%) (solvente A) e acetonitrilo (solvente B). A taxa de fluxo da fase móvel foi de 0,8 ml/min. A eluição iniciou a 12% do solvente B, isocrático durante 4,5 min, em seguida aumentou a linearidade para 60% durante 4,5 min.

**[0103]** Procedimento das extracções: Amostras de plasma (0,25-0,5 ml) foram diluídas a 1 ml e foi adicionado 60 pmol (100 µl) de padrão interno (-)-OSU6241. O pH foi ajustado para 11 com a adição de 25 µl Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado. Após a mistura, as amostras foram extraídas com 4 ml diclorometano agitando durante 20 min. A camada orgânica foi transferida após a centrifugação para um tubo mais pequeno e evaporado até secar sob um jacto de nitrogéneo. O resíduo foi depois dissolvido numa fase móvel de 120 µl (ácido acético (0,03%): acetonitrilo, 95:5) para a análise LC-MS (10 µl injectados). O ião selectivo (MH<sup>+</sup>) foi controlado para cada exemplo e MH<sup>+</sup> 296 para (-)-OSU6241 ((3-[3-(etilsulfonyl)fenil]-1-propilpiperidina).

**[0104]** Uma curva padrão ao longo do intervalo de 1-500 pmol é preparada adicionando as quantidades apropriadas do composto de teste a amostras de plasma em branco.

#### **Teste in vitro: Estabilidade metabólica em microsomas de fígado de ratos**

**[0105]** Foram isolados os microsomas de fígados de rato tal como descrito por Förlin (1980) Tox Appl Pharm. 54(3) 420-430, com pequenas alterações, p.ex. 3 mUg de fígado de uma solução tampão de 0,1 M Na/K\*PO<sub>4</sub> com 0,15M KCl, pH 7,4, (solução tampão 1) foi adicionado antes da homogeneização, o homogenado foi centrifugado durante 20

minutes em vez de 15, o sobrenadante foi ultracentrifugado a 100,000 g em vez de 105,000 g e o material residual da ultracentrifugação foi resuspendido em 1 mL/g de fígado de 20% v/v 87% de glicerol na solução tampão 1.

**[0106]** 1 µL de, 0,2 ou 1 mM de substância de teste diluída em água e 10 µL 20 mg/mL de microssoma de fígado de rato foram misturados com 149 µL 37 °C de solução tampão 1 e a reacção foi iniciada adicionando 40 µL 4,1 mg/mL NADPH. Após 0 ou 15 minutos de incubação a 37 °C num bloco de aquecimento (LAB-LINE, MULTI-BLOK Heater ou lab4you, TS-100 Thermo shaker a 700 rpm) a reacção foi parada através da adição de 100 µL de acetonitrilo puro. A precipitação de proteína foi em seguida removida pela rejeição da matéria residual após a centrifugação a 10,000 g durante 10 minutos (Heraeus, Biofuge fresco) a 4°C. O composto de teste foi analisado com HPLC-MS (Hewlett-Packard 1100MSD Series) com uma coluna Zorbax SB-C18 (2,1\*150 mm, 5 µm) utilizando 0,03% de ácido fórmico e acetonitrilo como fase móvel (gradiente) ou com uma Zorbax Eclipse XDB-C18 (3\*75 mm, 3,5µm) utilizando 0,03% de ácido acético e acetonitrilo como fase móvel (gradiente). A conversão de 15 min foi calculada como a fracção do composto de teste eliminada após 15 minutos, expressa numa percentagem de níveis 0 min, i.e.  $100 * [\text{composto de teste concentrado a 0 min} - \text{concentração a 15 min}] / \text{conc a 0 min}$ .

**[0107]** A preparação dos microssomas de fígado foi efectuada tal como descrito em Förlin (1980). Os protocolos para a incubação com microssomas de fígado são referidos em Crespi et Stresser (2000) e Renwick et al (2001).

## Referências

**[0108]**

Crespi C L e DM Stressser (2000).

Fluorometric screening for metabolism based drug-drug interactions. J. Pharm. Tox. Meth. 44. 325-331

Förlin L. (1980) Effects of Clophen A50, 3-methylcholantrene, pregnenolone-16 $\alpha$ -carbonitrile and Phenobarbital on the hepatic microsomal cytochrome P-450-dependent monooxygenase system in rainbow trout, *salmo gairdneri*, of different age and sex. Tox Appl Pharm. 54(3) 420-430

Renwick, AB et al. (2001). Metabolism of 2,5-bis(trifluoromethyl)-7-benzyloxy-4-trifluoromethylcoumarin by human hepatic CYP isoforms: evidence for selectivity towards CYP3A4. Xenobiotica 31(4): 187-204

## Cálculo dos valores ClogP

**[0109]** Os valores de coeficiente de partição octanol/água calculado (valores ClogP) foram calculados para compostos da invenção, utilizando o Bio-Loom para software Windows, versão 1.0 da BioByte Corporation ([www.biobvte.com](http://www.biobvte.com)) utilizando representações SMILES das estruturas como entrada. Os valores de Clog para os compostos seleccionados da invenção são dados em baixo (**Tabela 6**).


**Tabela 6:** Clog para os compostos seleccionados da invenção

Exemplo	ClogP
1	2,47
2	1,95

**Cálculo dos volumes de van der Waals (V(vdW)) para substituentes R1 e R2**

[0110] Cada volume substituinte foi calculado como a diferença entre o volume do respectivo fenil monosubstituído e o volume de benzina [ $V(\text{vdW})_{\text{subst}} = V(\text{vdW})_{\text{subst-Ph}} - V(\text{vdW})_{\text{Ph}}$ ]. Os cálculos de volume foram efectuados em geometrias derivadas de minimizações de energia utilizando o Merck Molecular Force Field (mmff94) na versão de 2004.03 do software de Molecular Operating Environment (MOE) do Chemical Computing Group's ([www.chemcomp.com](http://www.chemcomp.com)). Os volumes van der Waals seleccionados são dados na **Tabela 7** em baixo.

**Tabela 7:** Volumes van der Waals calculados seleccionados para grupos funcionais da invenção.

nome	estrutura	vol_subst	nome	estrutur a	vol_subst
SO2ME		44.296875			

**Referências**

**[0111]**

Crespi C L e DM Stressser (2000). Fluorometric screening for metabolism based drug-drug interactions. J. Pharm. Tox. Meth. 44. 325-331

Förlin L. (1980) Effects of Clophen A50, 3-methylcholantrene, pregnenolone-16 $\alpha$ -carbonitrile and Phenobarbital on the hepatic microsomal cytochrome P-450-dependent monooxygenase system in rainbow trout, *salmo gairdneri*, of different age and sex. Tox Appl Pharm. 54(3) 420-430

Renwick, AB et al. (2001). Metabolism of 2,5-bis(trifluoromethyl)-7-benzyloxy-4-trifluoromethylcoumarin by human hepatic CYP isoforms: evidence for selectivity towards CYP3A4. Xenobiotica 31(4): 187-204

**Microdiálise**

**[0112]** Foram utilizados ratos masculinos Sprague-Dawley com pesos compreendidos entre 220-320g ao longo da experiência. Antes da experiência, os animais foram alojados em grupo, cinco animais em cada jaula, com livre acesso a água e comida. Os animais foram alojados pelo menos uma semana depois da chegada e antes da cirurgia e utilização nas experiências. Cada rato foi utilizado apenas uma vez para a microdiálise.

**[0113]** Utilizámos uma versão modificada (Waters, Lofberg

et al. 1994) da sonda em forma de I (Santiago e Westerink 1990). A membrana de diálise que utilizámos é o copolímero AN69 poliacrilonitrila/ metalilsulfonato de sódio (HOSPAL; o.d./i.d. 310/220 µm: Gambro, Lund, Sweden).

No estriato dorsal utilizamos sondas com um comprimento exposto de 3 mm. Os coordenatos foram calculados em relação ao bregma; o estriato dorsal AP +1, ML ± 2,6, DV - 6,3; o córtex PF, AP +3,2, 8° ML ±1,2, DV - 4,0 de acordo com (Paxinos e Watson 1986). A sonda de diálise foi posicionada num orifício de buril sob orientação estereotáxica e cimentada com cimento dental fosfatino.

**[0114]** Os ratos foram alojados individualmente em gaiolas durante 48 h antes das experiências de diálise, permitindo-lhes recuperar da cirurgia e minimizar o risco da interacção de drogas com o anestésico durante as experiências seguintes. Durante este período, os ratos tiveram livre acesso a comida e bebida. No dia da experiência, os ratos foram ligados a uma bomba de micro-perfusão através de um gancho e foram colocados novamente na gaiola onde puderam mover-se livremente no espaço disponível. O meio de perfusão foi uma solução de Ringer contendo em mmol/l: NaCl; 140, CaCl<sub>2</sub>; 1,2, KCl; 3,0, MgCl<sub>2</sub>; 1,0 e ácido ascórbico; 0,04 de acordo com (Moghaddam e Bunney 1989). A bomba foi definida para uma velocidade de perfusão de 2 µl/min e 40 µl de amostras foram recolhidas a cada 20 min. 30 µl de cada amostra foi injectado no cromatógrafo. Num injector de 10 portas (Valco C10W), com duas espirais de amostras montadas em série (2µl e 20µl), cada amostra de diálise de cérebro é carregada em ambas as espirais em simultâneo. Quando a válvula é ligada para injectar a parte principal dos 20 µl, a amostra é introduzida num sistema de emparelhamento de iões de fase reversa para a determinação de dopamina

(DA), norepinefrina (NA), normetanefrina (NM), 3-metoxitiramina (3-MT) e serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) (espiral grande), enquanto uma pequena fracção (2 µl, da espiral pequena) é introduzida numa coluna de fase reversa para a cromatografia dos metabolitos acídicos de monoamina, de ácido 3,4-di-hidroxifenilacético (DOPAC), ácido homovanílico (HVA) e 5-ácido hidroxindoleacético (5-HIAA). As correntes geradas pelos dois detectores EC são convertidos para dados digitais e avaliados com software Chromelion (Dionex, Sunnyvale, California) num PC. O tempo de conversão da amostra do método foi de 4,5 min e duas experiências paralelas são normalmente analisadas em simultâneo no sistema. Depois da experiência, os ratos foram desligados da bomba de perfusão e decapitados. Os seus cérebros foram rapidamente retirados e fixados numa solução Neo-fix ((Kebo-lab, Sweden) para uma inspecção subsequente da localização da sonda. O Comité de Ética Animal em Göteborg, Suécia, aprovou os procedimentos aplicados nesta experiência.

**[0115]** Moghaddam, B. e B. S. Bunney (1989). "Ionic Composition of Microdialysis Perfusing Solution Alters the Pharmacological Responsiveness and Basal Outflow of Striatal Dopamine." *J. Neurochem.* 53: 652-654.

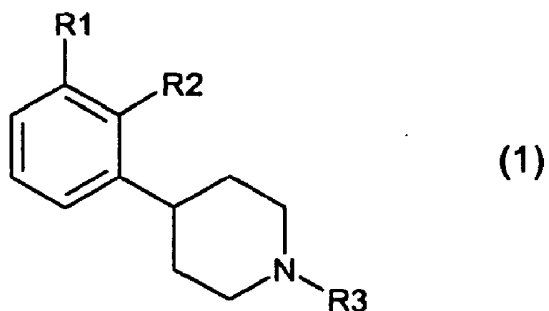
**[0116]** Paxinos, G. e C. Watson (1986). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates.* New York, Academic Press.

**[0117]** Santiago, M. e B. H. C. Westerink (1990). "Characterization of the in vivo release of dopamine as recorded by different types of intracerebral microdialysis probes." *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 342: 407-414.

[0118] Waters, N., L. Lofberg, S. Haadsma-Svensson, K. Svensson, C. Sonesson and A. Carlsson (1994). "Differential effects of dopamine D2 and D3 receptor antagonists in regard to dopamine release, in vivo receptor displacement and behaviour." J Neural Transm Gen Sect 98(1): 39-55.

## Reivindicações

1. Um composto da Fórmula 1:



em que:

R<sub>1</sub> é SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

R<sub>2</sub> é F e

R<sub>3</sub> é n-propil ou etil; ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

2. Um composto de acordo com a reivindicação 1, que é 4-[2-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil]-1-propilpiperidina; ou 1-etil-4-[2-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil]piperidina; ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

3. Um composto de acordo com a reivindicação 1, que é 1-etil-4-[2-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil]piperidina; ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

4. Uma composição farmacêutica que inclui um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3 e um ou vários transportadores ou diluentes aceitáveis.

5. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 4, para tratamento de uma doença no sistema nervoso central.

6. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 4 para tratamento de distúrbios do movimento seleccionados do grupo que consiste em: doença de Parkinson, Parkinsonismo, disquinésias (incluindo as disquinésias induzidas por L-DOPA), distonias, tics, tremor e doença de Huntington.

7. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 4 para tratamento de uma condição seleccionada do grupo que consiste em psicoses e alucinações iatrogénicas e não-iatrogénicas.

8. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 4 para tratamento de uma condição seleccionada do grupo que consiste em doenças de esquizofrenia e do tipo de esquizofrenia e doenças bipolares.

9. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 4 para tratamento de uma condição seleccionada do grupo que consiste em distúrbios de humor e de ansiedade, depressão e doença obsessiva-compulsiva.

10. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 4 para tratamento de doenças neurológicas e de desenvolvimento seleccionadas do grupo que consiste em doenças do espectro do autismo, ADHD, paralisia cerebral, síndrome Gilles de la Tourettes e doenças neurodegeneradoras seleccionadas do grupo que consiste em

demência e deficiência cognitiva relacionada com a idade.

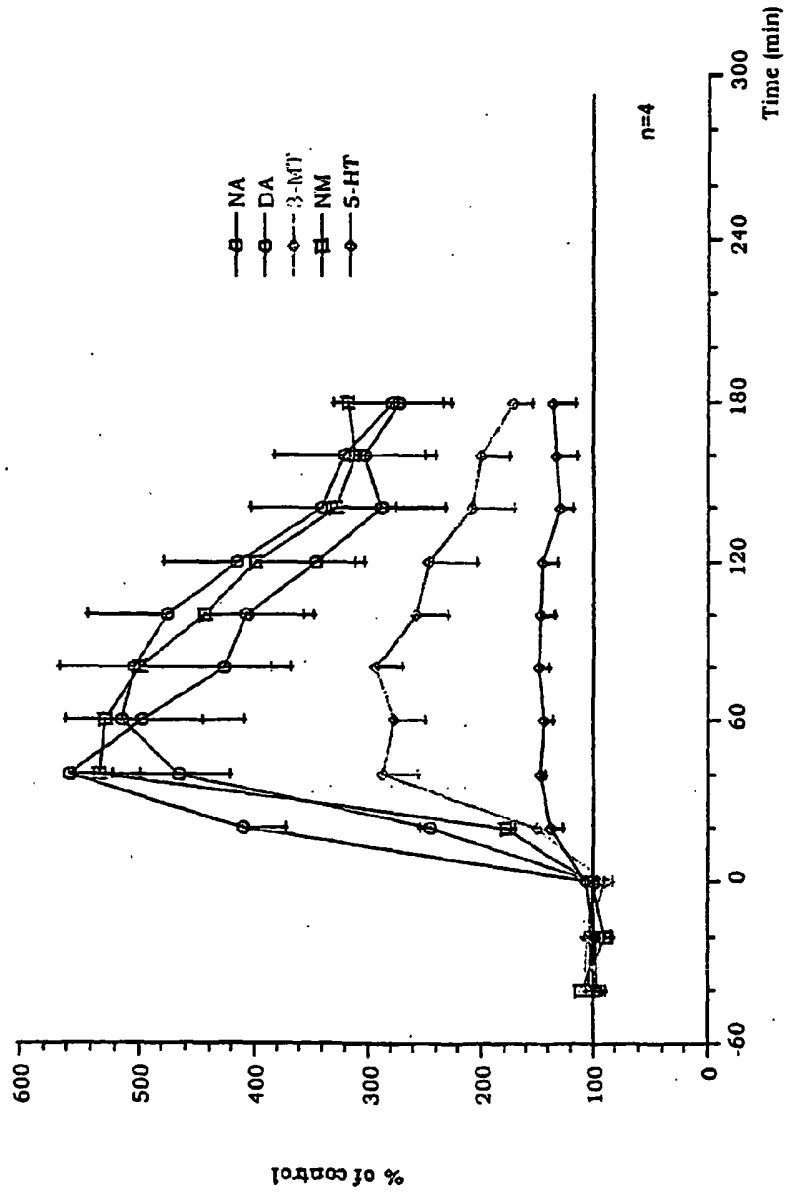
**11.** Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 4 para tratamento de uma condição seleccionada do grupo que consiste em distúrbios do sono, distúrbios sexuais, distúrbios alimentares, obesidade e dores de cabeça, bem como outras dores em condições caracterizadas pelo aumento do tone muscular.

**12.** Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 4 para melhoria das funções motoras, das funções cognitivas e distúrbios emocionais relacionados após ferimentos no cérebro causados por causas traumáticas, inflamatórias, infecciosas, neoplásticas, vasculares, hipóxicas ou metabólicas ou ferimentos no cérebro induzidos por reacções tóxicas a químicos externos, em que os químicos externos são seleccionados dos grupos que consistem em substâncias de abuso, compostos farmacêuticos, toxinas ambientais.

**13.** Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 4, para tratamento de uma doença relacionada com o abuso de substâncias.

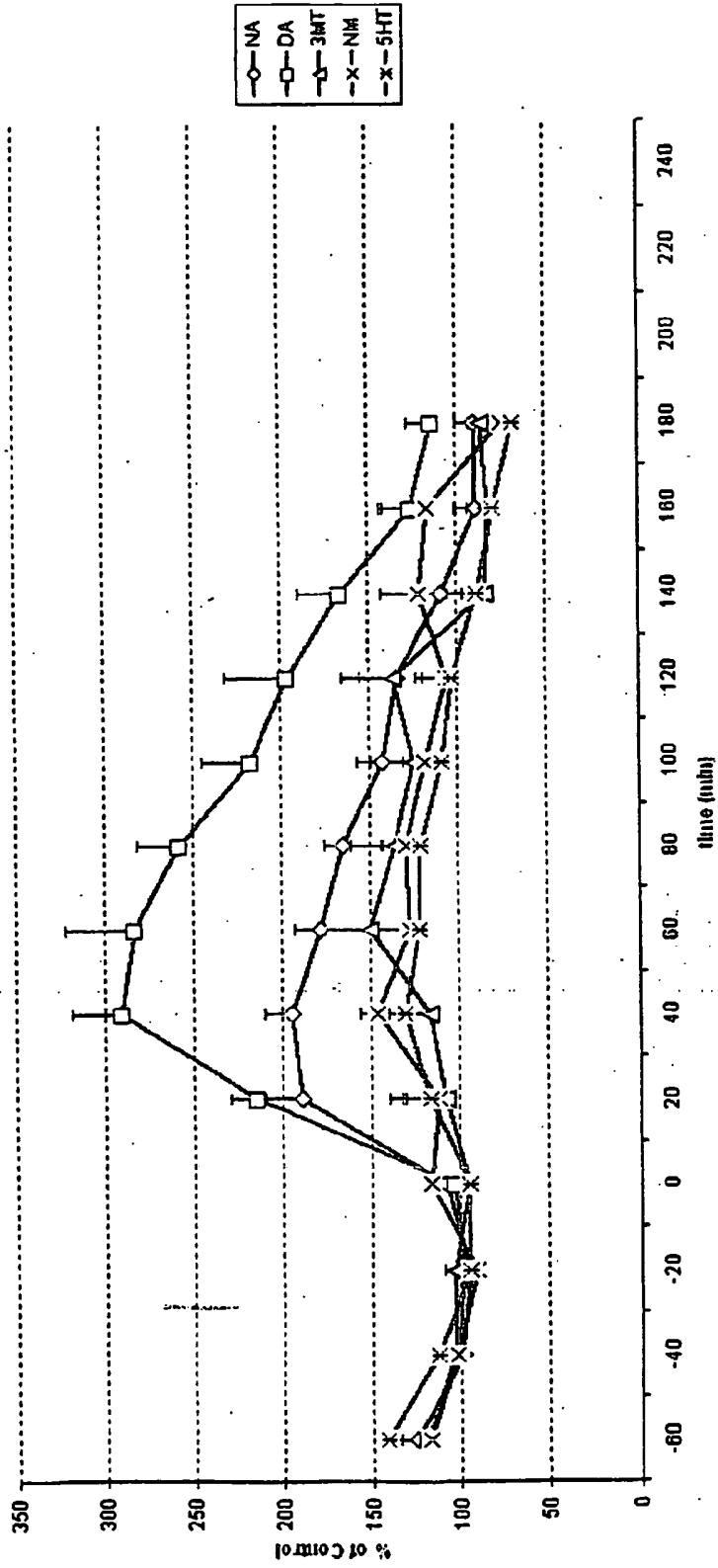
**14.** Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 4 para tratamento da doença de Alzheimer ou outras doenças de demência relacionadas.

**Remeron 10mg/kg s.c.  
cortex**



**FIG 1**

**Example 2**  
**50µmol/kg s.c. summary pf. cortex amines n: 2 -4**



**FIG 2**